

Комп'ютерне моделювання в хімії, комп'ютерні методи синтезу нових речовин

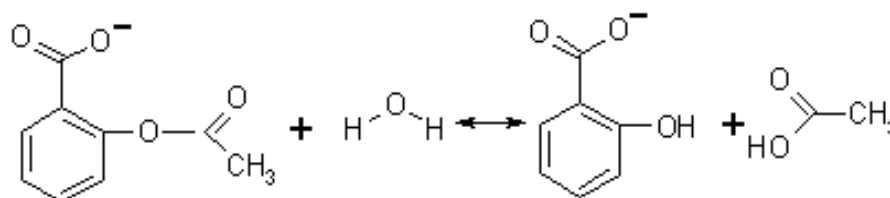
РОЛЬ ПРОТОЛІТИЧНОЇ РІВНОВАГИ ГІДРОЛІЗУ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ В ПОВЕРХНЕВОМУ ШАРІ КРЕМНЕЗЕМУ

Дем'яненко Є. М., Гребенюк А. Г., Лобанов В. В.

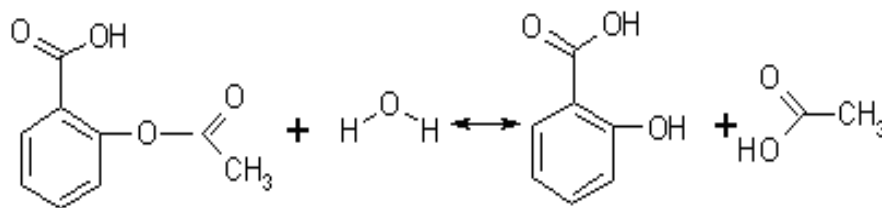
Інститут хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН України, e-mail: Demianenko_EN@mail.ru

При практичному використанні лікарських препаратів актуальною є проблема їхньої стійкості при зберіганні. Адсорбція органічних молекул на поверхні високодисперсного кремнезему змінює їхню реакційну здатність порівняно з вільним станом (в газовій фазі) або в молекулярному кристалі. Експериментально методами не завжди вдається встановити елементарні акти механізмів деструкції. Опис механізмів деструкції на атомному рівні вимагає знання просторової будови та енергетичних характеристик елементарних стадій процесу. З експерименту [1] відомо, що адсорбція ацетилсаліцилової кислоти на поверхні кремнезему сприяє її гідролітичній деструкції, однак механізми впливу поверхні на цей процес не визначений. Запропоновано декілька моделей механізму гідролізу складних ефірів [2, 3], але остаточно механізм для ацетилсаліцилової кислоти невідомий. Квантовохімічні методи дозволяють однозначно розрахувати термодинамічні і кінетичні характеристики гідролізу органічних та неорганічних речовин.

Ацетилсаліцилова кислота ($pK=3,5$) у водному розчині гідролізує в дисоційованому стані:



Дисоціація ацетилсаліцилової кислоти на поверхні кремнезему пригнічується, бо його поверхневий шар має кислий характер за рахунок дисоціації поверхневих силанольних груп, тому адсорбована ацетилсаліцилова кислота гідролізує в недисоційованому стані:



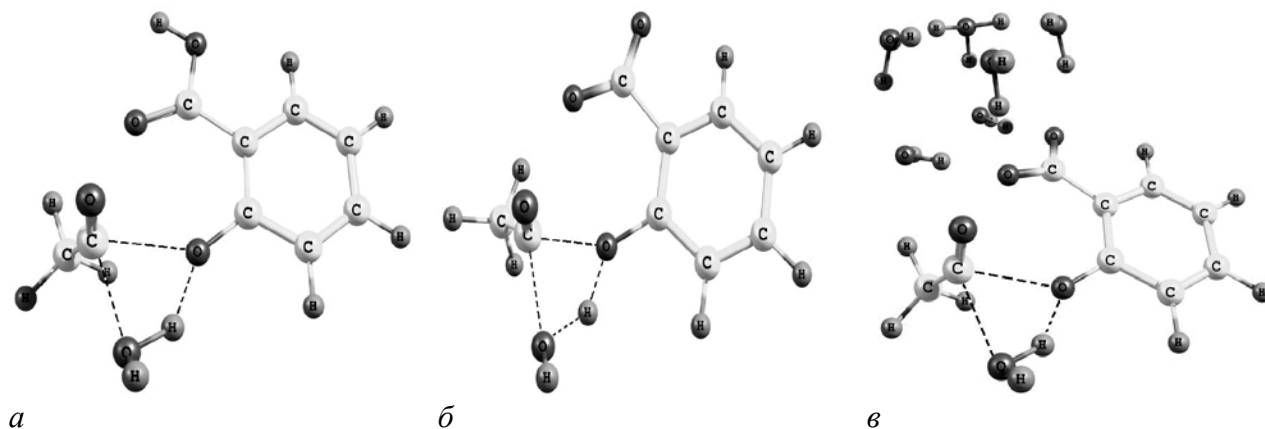
Отже, являє інтерес встановити впливу стану дисоціації ацетилсаліцилової кислоти на величину енергії активації реакції гідролізу. Конформери ацетилсаліцилової кислоти достатньо досліджені як в газовій фазі, так і в кристалічному вигляді. Продуктами гідролізу є саліцилова і оцтова кислоти.

Поверхня кремнезему моделювалась кластером, що складається з восьми кремній кисневих тетраедрів і має брутто-формулу $Si_8O_{12}(OH)_8$. Розрахунки виконані напівемпіричним методом PM3, а також неемпіричним методом Хартрі-Фока-Рутаана (RHF) з базисними наборами 3-21G** і 6-31G** за допомогою програми PCGAMESS. Енергія активації ($E_{акт.}$) та енергетичний ефект реакції ($\Delta E_{реакц.}$) розраховувався з врахуванням енергії нульових коливань (ZPE).

При дослідженні дисоціації молекулярний комплекс містив молекулу ацетилсаліцилової кислоти і п'ять молекул води, іонна пара ацетилсаліцилат-аніона та гідроксоній-катиона була стабілізована чотирма молекулами води. Перша сольватна оболонка

враховувалася в супермолекулярному наближенні, решта – методом самоузгодженого реакційного поля (SCRF).

При дослідженні гідролізу ацетилсаліцилової кислоти в дисоційованій формі розглядалися заряджені (рис. (б)), та незаряджені комплекси, які включали в себе іони гідроксонію і аніон ацетилсаліцилової кислоти (рис. (в)). Це також дозволило адекватно описати оточуюче середовище реагуючих молекул.



Структури активаційних комплексів реакції гідролізу: (а) - недисоційований стан, (б) - дисоційований стан (система заряджена негативно), (в) - дисоційований стан (нейтральна система)

Енергетичні параметри гідролізу ацетилсаліцилової кислоти, розраховані з базисним набором 3-21G**

Досліджувана система	$\Delta E_{\text{реакц.}}$ (кДж/моль)	$E_{\text{акт.}}$ (кДж/моль)
Недисоційований стан	-54	169
Дисоційований стан (система заряджена негативно)	-63	233
Дисоційований стан (нейтральна система)	-93	190

Встановлено, що енергія активації гідролізу аніона ацетилсаліцилової кислоти вища, ніж нейтральної молекули. Це свідчить про каталізуючу дію поверхні кремнезему на гідроліз ацетилсаліцилової кислоти.

1. Rolf Daniels, Bernhard Kerstiens, Helga Tischinger-Wagner and Herbert Rupprecht The Stability of Drug Adsorbates on Silica // Drug Development and Industrial Pharmacy 1986, V. 12, N 11-13, P. 2127-2156
2. Jesper Østergaard Claus Larsen Bioreversible Derivatives of Phenol. 2. Reactivity of Carbonate Esters with Fatty Acid-like Structures Towards Hydrolysis in Aqueous Solutions. // Molecules 2007, 12, 2396-2412
3. Marrs, Peter S. Class Projects in Physical Organic Chemistry: The Hydrolysis of Aspirin // J. Chem. Educ. 2004 81 870.